



TITLE:

Plasma microRNAs Are Potential Biomarkers of Acute Rejection After Hindlimb Transplantation in Rats(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Oda, Hiroki

CITATION:

Oda, Hiroki. Plasma microRNAs Are Potential Biomarkers of Acute Rejection After Hindlimb Transplantation in Rats. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20969>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 刊行後1年経過後 (平成29年11月) より全文へのリンク掲載の許可あり

http://journals.lww.com/transplantationdirect/Fulltext/2016/11000/Plasma_microRNAs_Are_Potential_Biomarkers_of_Acute.2.aspx

京都大学	博士（医 学）	氏 名	織 田 宏 基
論文題目	Plasma microRNAs Are Potential Biomarkers of Acute Rejection After Hindlimb Transplantation in Rats (血漿中マイクロ RNA はラット後肢移植モデルの急性拒絶反応のバイオマーカーとなりえる)		
(論文内容の要旨)			
<p>(背景) 免疫抑制剤の発達により、世界的には四肢欠損患者に対する四肢移植が行われている。現在その拒絶反応は視診及び病理組織診にて診断されているが、これらの方法は大いに主観的な要素を含む。近年血漿中 microRNA(以下 miRNA)のバイオマーカーとしての可能性が報告されている。本研究では miRNA が四肢移植急性拒絶におけるバイオマーカーとなりうるかを検討した。</p> <p>(材料と方法) 実験群では Brown-Norway ラットから Lewis ラット (LEW) に後肢移植を行い、13 匹のレシピエントを作成した。対照群では LEW から LEW に後肢移植を行い、7 匹のレシピエントを作成した。術後 1 週間は免疫抑制剤 (FK 506) を筋肉注射し、以降中止して拒絶反応を起こした。実験群では 13 匹中 5 匹に対し組織採取、残り 8 匹に対し足部皮膚観察及び採血を行った。対照群では 7 匹中 2 匹に対し組織採取、残り 5 匹に対し採血を行った。実験群からは術後 7-14 日目の足部皮膚を、対照群からは術後 7、10、14 日目の足部皮膚を採取し、Hematoxylin & Eosin (HE) 染色および CD4・CD8 に対する免疫組織染色を行った。術後 7、10、14 日目の HE 染色を用いて拒絶反応の grade 分類を行った。また実験群の CD4・CD8 陽性細胞数を計測した。両群で術前及び術後 7、10、14 日目に採血を行い、血漿中 miRNA を抽出して発現量を計測した。</p> <p>(結果) 実験群において、視診では術後平均 11.0 日目に腫脹あるいは発赤を認めた。組織診では術後 7、10 日目には半数以上の検体で grade 0 であったのに対し、術後 14 日目には多くが grade 3 と診断された。また CD4・CD8 の陽性細胞数は術後 7 日目と比較して CD4 で術後 11、13、14 日目に、CD8 で術後 13、14 日目に有意な増加を認めた。血漿中 miRNA では miRNA-146a が術後 7 日目(1.17 ± 0.21)と比較して術後 10 日目(2.10 ± 0.52、P<0.05)、14 日目(1.58 ± 0.30、P<0.01)に有意な発現量の上昇を認めた。miRNA-155 も術後 7 日目(1.11 ± 0.23)と比較して術後 10 日目(2.51 ± 0.61、P<0.05)、14 日目(1.70 ± 0.34、P<0.05)に有意な発現量の上昇を認めた。対照群では術後 7 日目と比較して術後 10、14 日目に有意な発現量の変化を認める血漿中 miRNA はなかった。</p> <p>(考察) 腎臓移植などでは、軽度の急性拒絶反応を早期に発見し、早期に治療することが移植臓器の機能温存・維持に重要と考えられている。四肢移植においても免疫抑制剤の調整や機能予後の改善のため、急性拒絶の早期発見・早期治療は重要と考えられる。今回、miRNA-146a 及び miRNA-155 は四肢移植の急性拒絶時に発現量の上昇を認め、その上昇は皮膚所見及び病理組織所見に先行して起こっていた。これら miRNA は免疫反応の早期の重要な段階で機能していると考えられるため、その発現量も拒絶反応に関連して変化し、皮膚や組織変化に先行して変化したものと考えられる。</p> <p>(結論) 血漿中 miRNA-146a および miRNA-155 は、四肢移植における急性拒絶反応の早期発見につながる客観的な低侵襲バイオマーカーとなりうる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>上肢欠損患者に対する複合組織同種移植後の拒絶反応は、視診及び病理組織診にて主観的に評価されている。近年、心移植の急性拒絶において、一部の血中 microRNA (以下 miRNA) の発現量が変化することが報告された。本研究では血漿中 miRNA が複合組織同種移植急性拒絶時のバイオマーカーとなりうるかについて検討した。実験群では Brown-Norway ラットから Lewis ラット (以下 LEW) に、対照群では LEW から LEW に後肢同種移植を行った。術後に視診、病理組織診及び血漿中 miRNA 発現量を評価した。実験群において視診では術後平均 11.0 日目から腫脹・発赤を認めた。組織診では術後 7 日目に 10 検体中 7 検体、10 日目に 6 検体で Büttemeyer らの分類の grade 0、術後 14 日目に 8 検体で grade 3 と診断され、CD4・CD8 陽性細胞数は術後 11 日目以降に有意に増加した。血漿中 miRNA は実験群のみ miRNA-146a 及び miRNA-155 の発現が術後 10、14 日目に有意に上昇した。以上のことから血漿中 miRNA-146a 及び miRNA-155 の発現は複合組織同種移植の急性拒絶反応時に上昇し、それは視診及び病理組織診に先行する場合があることが示された。</p> <p>以上の研究は複合組織同種移植における急性拒絶反応の早期診断法の開発に貢献し、今後の複合組織同種移植における早期診断、早期治療に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 2 9 年 1 2 月 2 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			